FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Tewfik S. SALIT

Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale

Médecin sanitaire maritime

Né le 27 décembre 1900 à Simbellauwin (Egypte).

Etude critique de la Spirochétose spontanée du Lapin

Président : M. ROGER, professeur,

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^ie^, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT BEZANÇON ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
VELTER	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MES AMIS ET A CEUX QUI ME SONT CHERS

A Monsieur le Professeur ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Physiologie

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A Monsieur le Docteur E. SCHULMANN

Chef de Clinique de la Faculté à l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse.

A Monsieur le Professeur M. CHEVASSU

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Chirurgien des Hôpitaux

Chef du Service de Chirurgie urinaire de l'Hôpital Cochin

A Monsieur le Professeur TANON

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

A Monsieur le Professeur BRUMPT

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET DES HOPITAUX DE NANCY

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

En 1912, à propos d'une phase intracellulaire de Trepomena pallidum, Ross attirait l'attention sur une maladie du lapin qui se manifestait par des chancres, des bubons et des ulcères au niveau des parties génitales de la région buccale et de l'anus.

Deux ans après le même auteur poussa l'investigation plus loin, en collaboration avec Bayon et Noguchi. Un lapin sain fut inoculé avec le produit de la lésion existant sur un lapin malade. Au bout de vingt-cinq jours, un chancre apparut sur le prépuce de l'animal inoculé. Dans ce chancre ,on découvrit un tréponème ressemblant à Treponema pallidum. Ross découvrit en outre des corps intracellulaires, semblables aux corps qu'on décrit dans la syphilis humaine.

Pourtant, il n'osa pas affirmer que ces figures in-

tracellulaires étaient la cause essentielle de la maladie : il pensa qu'elles pouvaient être associées au spirochète dans la transmission de la maladie, ou bien représenter les produits de dégénérescence de quelques cellules transplantées.

Un peu plus tard, en 1924, Noguchi obtient la culture du spirochète dans des conditions particulières. Le milieu de culture contenait des tissus cellulaires vivants. Dans ces tissus cellulaires, on retrouva les corps intracellulaires décrits par Ross dans la syphilis humaine. Il en résulte que ces corps ne peuvent être considérés comme des produits de dégénérescence, parce qu'il n'y a pas eu transport de cellules dégénérées et parce qu'ils ont un développement qui se rapproche de celui du spirochète.

Vers les débuts de l'année 1914, le Docteur Penfold, de l'Institut Lister, inocula deux singes avec le matériel hépatique d'un lapin naturellement infecté. Seule, l'inoculation dans le testicule donna un résultat positif. Trois mois après, les animaux commencèrent à perdre les poils, sans toutefois présenter une lésion quelconque. Un mois plus tard, un singe succomba à une septicémie généralisée.

A l'autopsie, aucune lésion ne fut décelée. Il y avait absence de spirochète dans le sang, mais les corps intra et extracellulaires s'y trouvaient en grande quantité. Le cycle de développement de ces corps les rapprochait de celui de Spirochaeta curriculi.

Au cours de l'année 1914, plusieurs travaux furent entrepris, par des auteurs européens et américains, sur la syphilis expérimentale du lapin provoquée par Spirochaeta pallida. L'existence chez le lapin domestique d'une maladie provoquée par un spirochète ressemblant à Treponema pallidum, et dont les lésions, localisées aux organes génitaux et aux narines, ressemblaient à celles de la syphilis humaine, fut signalée par Arzt et confirmée par Schereschewsky, Klarembeek et Jacobsthal.

Sur 850 lapins examinés par Arzt, 26,9 % présentèrent le même spirochète, et, dans une série de 189 lapins adultes, le spirochète fut rencontré dans une proportion de 34,4 %.

Arzt et Kerl transmirent l'affection en appliquant à la vulve scarifiée du prépuce d'animaux sains l'exsudat de la lésion d'un lapin atteint de maladie spontanée. Après plusieurs semaines d'incubation, les ganglions lymphatiques inguinaux augmentèrent de volume, et le spirochète apparut dans la lésion. Des lésions semblables des lèvres et du clitoris contenaient le spirochète en grand nombre.

L'inoculation intratesticulaire ne donna aucun résultat, peut-être à cause de la contamination du produit, et le dépôt du germe sur les sourcils scarifiés du macarus rhésus resta sans effet. Alors, pour opposer Treponema pallidum et Spirochaeta cuniculi, Arzt et Kerl inoculèrent le testicule d'un lapin atteint de la maladie en question avec Treponema

pallidum. L'opération réussit, mais, puisqu'un lapin syphilitique peut être infecté, comme l'ont montré Truffi, Uhlenhuth et Mulzer, on ne peut en tirer aucune conclusion.

Plus tard, en 1920, Schereschewsky affirme que la maladie du lapin se présentait sous une forme papulo-ulcéreuse et peut être transmise par le coït. L'incubation variait entre quatorze et trente jours.

En 1921, Klarenbeck observe cinq cas de ce genre chez des lapins hollandais. L'inoculation des produits de ces lésions dans la région périnéale de lapins normaux donna, après onze jours, une réaction sans induration. Le spirochète y fut rencontré.

L'inoculation intra-oculaire donne une ulcération sur la paupière supérieure et une kératite après quarante-trois jours d'incubation. L'inoculation intratesticulaire reste négative.

En 1922, Noguchi tente une mise au point de cette cuniculose spontanée. La maladie consiste en une ulcération papuleuse, couverte de croûtes, siégeant principalement à la vulve et au prépuce. Le sérum exprimé de ces lésions contient un spirochète en très grand nombre, analogue morphologiquement à Treponema pallidum. Cette maladie est chronique chez le lapin, n'ayant pas une durée déterminée, et présente parfois des poussées évolutives inflammatoires. Noguchi signale cinq cas de lésions spontanées dues au cuniculi, sur cinquante lapins apparemment sains.

Depuis cette étude, des recherches ont été poursuivies en France et au Japon, et actuellement on peut affirmer que la spirocaetose spontanée du lapin due à *Spirochaeta cuniculi* (Jacobsthal) est une maladie exclusivement locale, sans retentissement général appréciable, et qui se transmet par contact direct, sexuel ou autre.

Notre tâche consistera donc à établir un parallélisme entre les manifestations de la syphilis humaine inoculée au lapin et la cuniculose spontanée de cet animal. Nous décrirons rapidement les manifestations de Trepomena pallidum après inoculation au lapin sain ; nous opposerons ces manifestations à celles de la spirochaetose spontanée et transmise.

Nous essaierons de tirer quelques conclusions pratiques de l'existence parallèle de ces deux infections à spirochète.

CHAPITRE II

PARASITOLOGIE

Pour faire ressortir la ressemblance des deux spirochètes, il est préférable de les décrire en détail :

Treponema pallidum est un organisme spiralé mesurant de 6 à 14 μ de long et 0,20 à 0,23 μ de largeur. Il présente une dizaine de tours de spires dans les formes simples et un plus grand nombre dans les formes en voie de division. Ces spires sont régulières et à intervalle de 1 μ les unes des autres. Les extrémités pointues présentent parfois un prolongement grêle. La division se fait transversalement. Ce spirochète se colore facilement en rose par le Giemsa et plus facilement par les méthodes au nitrate d'argent. Les frottés à l'encre de Chine le mettent facilement en évidence. Treponema pallidum se meut par des mouvements de vrille autour d'un axe longitudinal, soit dans un sens, soit dans l'autre.

Triponema pallidum étant très fragile, la culture en est très difficile, quoique des cultures pures ont été obtenues par Mülhens d'abord, puis par Noguchi. Les subcultures s'obtiennent facilement, mais peu à peu la virulence s'atténue. Il semble qu'il y ait deux races de spirochaeta pallida, car, comme l'ont montré Fournier et Schwartz, quand on inocule aux lapins des sérosités de chancres humains de provenance diverse, on obtient des chancres expérimentaux qui n'évoluent pas de la même manière. On pourrait donc concevoir théoriquement la formation de races à virulence plus ou moins grande par passage expérimental sur des races de lapin.

Le spirochète de la syphilis spontanée du lapin ressemble morphologiquement à Triponema pallidum. Il est long de 10 à 16 μ, large de 0 μ 21. L'amplitude des tours de spires dans les parties régulières atteint 1 à 2 μ et est profonde de 0,6 à 1 μ. Les spires, dans un spirochète de 10 μ, ne dépassent pas 10. Les dernières spires près de l'extrémités sont souvent moins profondes à la partie moyenne, ou inversement. Les extrémités pointues portent un filament terminal excessivement fin. Les spirochètes les plus courts rencontrés mesurent 7 μ avec 6 spires, les plus longs mesurent 3 μ avec de 25 à 26 spires. La moyenne serait donc de 12 à 14 μ, et par conséquent un peu plus long que Treponema pallidum des lésions humaines.

Chez les lapins expérimentalement inoculés de

pallidum, le spirochète peut atteindre 24 μ. Le tréponème du lapin se présente sous forme de masses compactes, composées de filaments très fins mesurant 30 pt. Ces phénomènes ne se rencontrent pas habituellement avec Treponema pallidum ; mais l'agglomération de plusieurs spirochètes atteignant parfois le nombre de douze rappelle le phénomène commun à des cultures pures de Treponema pallidum jeune et très mobile (Noguchi).

Noguchi a vu en outre, dans certaines préparations de spirochètes colorées par la méthode Fontana, des spirochètes à formes ondulées et non spiralées, qui étaient probablement des formes dégénérées.

Les propriétés de coloration sont les mêmes que pour Spirochaeta pallidum.

L'examen des sécrétions muqueuses des organes génitaux du lapin mâle et femelle ne montrent pas toujours des spirochètes, mais, comme Treponema pallidum dans le chancre expérimental, il se décèle dans les lésions de cuniculose où il se trouve en très grand nombre.

CHAPITRE III

MARCHE CLINIQUE DE LA SPIROCHAETOSE SPONTANEE DU LAPIN

I. — *Mode d'infection*

Schereschewski a montré, le premier, que la spirochaetose spontanée du lapin, localisée aux parties génitales, est transmissible par le coït au partenaire sain, et que ce mode d'infection prévalait dans la propagation ultérieure de l'épidémie. Les faits ont été constatés et confirmés, dans la suite, par Lersey, Dosquet et Kuczinski, de Klarenbeck, Worms, Adachi, Noguchi, Levaditi, Marie et Isaïeu, Warthin, Mulzer, etc... Le succès de cette infection par le coït a été variable avec diverses races, et a même été aug-

menté pour certaines races par le nombre de passages, de telle sorte que, par cette méthode d'infection naturelle, on a pu obtenir jusqu'à 100 % de résultats positifs. On a même obtenu une augmentation des résultats d'infection par l'acte sexuel, en faisant de petites érosions à l'appareil sexuel du partenaire sain. Il est tout à fait probable que de telles lésions existant chez le lapin au moment du coït (même des processus inflammatoires banaux des parties génitales et des lésions produites par le coït) favorisent l'extension de l'infection. Sans doute, l'infection peut également être transmise par voie extra-génitale : c'est ainsi que Worms a observé une infection labiale d'un lièvre malade transmise à l'orifice nasal d'un lièvre sain. Klarenbeck rapporte également des cas d'infection d'animaux de un mois et demi à deux mois, et il croit que, sans coït, l'infection d'un lapin sain est possible. Worms a constaté que des lapins sains, enfermés dans des cages infectées par le fumier d'animaux affectés, pouvaient être atteints de l'infection. D'après Levaditi, Mairie et Isaïeu, Spirochaeta cuniculi, éliminé par les poils d'animaux affecté, peut éventuellement pénétrer dans les follicules d'animaux sains.

L'infection par le coït a été décrite également pour la syphilis expérimentale du lapin, par Kolle et Ritz, par Lersey et Kuczinski, et pour le virus neurotrope par Levaditi. Mais, dans toutes ces recherches, il

semble qu'une spirochaetose spontanée latente du lapin ne puisse pas être exclue avec certitude.

La transmission expérimentale de la spirochaetose spontanée du lapin s'effectue par les points de prédilection où se déroulent les symptômes de l'infection naturelle.

II. — *Incubation*

Elle correspond à celle de la syphilis expérimentale. Bayon indique 25 jours ; Arzt et Kerl, 27 jours ; Jacobsthal, trois semaines et demie à quatre semaines ; Schereschewsky et Worms, 14 à 25 jours. Klarenbeck indique comme délai le plus bref, dans l'inoculation par scarification de la région périnéale, 11 jours ; mais, le plus souvent, il ne pouvait y déceler de spirochètes qu'au bout de trois à quatre semaines ; au bout de deux mois seulement, lorsqu'il avait inoculé la peau du dos ; de cinq à huit semaines lorsqu'il avait inoculé la paupière supérieure. Kolle, Ruppert et Molus rapportent que le spirochaeta cuniculi peut se transmettre d'un animal à l'autre, artificiellement, avec un temps d'incubation de 26 à 72 jours. Pour Noguchi, ce temps est de 20 à 80 jours, avec une moyenne de 60 jours. Enfin, ce temps peut présenter des variations considérables. Warthin et ses collaborateurs indiquent une moyenne de 23 jours ; Adachi, une à cinq semaines ; Danila, Stroe et Seitz, trois à quatre semaines.

Le mode d'inoculation joue aussi son rôle : War-

thin et ses collaborateurs, en inoculant simplement la matière infectieuse sans scarification, ont vu la durée d'incubation prolongée de 56 jours, résultats qui correspondent à ceux observés par Brown et Pearce.

III. — *Phénomènes cliniques*

Dans la spirochaetose spontanée, naturelle ou transmise, l'affection débute en présentant des macules, de plus en plus visibles et grandes, à infiltration faible, avec de l'érosion. Elles deviennent papuleuses et présentent souvent de l'ulcération. Ces efflorescences ont une tendance à s'étendre et à confluer, se surchargent en croûtes et surtout demeurent longtemps en place. Tant qu'elles existent, il est facile d'y démontrer l'existence de spirochaeta cuniculi extrêment nombreux.

Si les phénomènes paraissent vouloir régresser, il suffit, à chaque fois, d'une petite érosion, par coït ou égratignure, pour raviver ces phénomènes (Schereschewsky et Worms).

Les affections spirochétiquees spontanées, même à leur début, présentent ce symptôme général que les lésions saignent avec une extrême facilité, particularité qui est signalée, entre autres, par Klarenbeek, Kolle, Ruppert et Möbus. Un autre symptôme constant réside dans l'absence de toute infection importante, constatée dans la syphilis expérimentale :

fait relevé par tous les auteurs qui se sont occupés de la question.

Klarembeek a observé qu'aux ulcérations de longue date se développent de longs poils « qui poussent très rapidement et s'élèvent au-dessus des autres poils courts ». Cependant, les symptômes cliniques ne sauraient nous renseigner tout à fait sur la question de savoir s'il y a « spirochaetose spontanée », car seul le microscope peut nous aider au diagnostic. C'est ainsi que Lersey et Kuczyinski font observer avec juste raison : « il est indispensable de faire le diagnostic étiologique dans chaque cas, car il peut, dans certains cas, exister aux parties génitales des processus qui ne soient pas déterminés par le cuniculi et qui peuvent ressembler à ceux-ci (tels que phimosis, ulcères, œdèmes), ainsi que des altérations condylomateuses de la fente labiale médiane dues à des irritations chroniques. »

C'est ainsi, également, que Worms a pu observer, chez les lapins de l'Institut Dahlem, des lapins « surchauffés » à parties génitales rougies et qui, malgré une observation microscopique répétée, n'ont pas présenté de spirochète dans ces parties. Souvent aussi, on trouve dans la peau de lapins mal tenus des croûtes d'eczéma squameux, qui peuvent suggérer l'idée d'une spirochétose généralisée, mais on se rend vite compte, par le résultat négatif de l'observation microscopique, qu'il n'en est rien.

Cependant, le mal existe souvent à l'état latent.

Klarembeek a pu faire apparaître une affection latente en scarifiant la région périnéle ; Warthin et ses collaborateurs ont pu faire la même observation. Levaditi parle, en outre, d'une « guérison apparente pendant laquelle la persistance des spirochètes indique que le processus morbide n'est pas encore terminé ».

Cette marche de l'affection ressemble beaucoup à celle de la syphilis expérimentale du lapin, puisqu'elle peut, avec ou sans récidive, s'étendre sur des années.

Les premiers symptômes se montrent généralement, par suite de la transmission par voie sexuelle, aux parties génitales et aux régions avoisinantes du périnée et de l'anus. Que l'infection ait eu lieu par coït ou par inoculation de scarification, le tableau clinique est le même :

Lersey et Kuczinski en donnent une bonne description : « La marche de l'infection est chez la femelle un peu différente de celle chez le mâle, pour des raisons anatomiques. Chez la femelle, l'infection a son siège, le plus souvent, tout près de l'entrée de la vulve, si ce n'est à côté, ou à l'intérieur même. Généralement, on ne voit d'abord à la peau externe qu'un petit nodule, non ulcéré. Un peu plus tard se présente un œdème caractéristique, et la surface du nodule devient croûteuse. Le processus peut dès lors régresser, mais le plus souvent il s'étend davantage. L'œdème et la raideur des tissus augmentent

de dimensions, de sorte qu'il se constitue un œdème d'induration extrêmement caractéristique. Finalement, nous avons le tableau clinique suivant : le mont de Vénus et le voisinage peu velu des grandes lèvres sont occupés en totalité par l'œdème induré, qui peut s'étendre aussi au voisinage de l'anus.

La peau est sèche, squameuse, et porte des ulcérations irrégulières, recouvertes de croûtes jaunes, souvent tenaces. Toute la région est envahie, et peut aussi être occupée par une seule ulcération recouverte de croûtes, s'étendant à tout l'entourage de l'anus, au moins jusqu'au sphincter externe. Le processus peut aussi se propager dans la profondeur de la vulve sous forme de catarrhe, avec ou sans formation d'ulcère ou de nodule. (Les accidents primaires se développent à peu près pareillement à ceux de la face interne du prépuce de l'homme.) Dans ce cas, on trouve de nombreux spirochètes dans la mucosité du vagin. La gestation et la mise-bas déterminent manifestement une recrudescence des symptômes.

Chez le mâle, l'accident primaire a son siège fréquemment au gland du pénis, mais plus souvent encore au limbe du prépuce. Il peut être simple ou multiple. Suivant son siège, il se développe un peu différemment.

Si le mal siège au prépuce, il a une marche analogue à celle de la femelle. »

Au gland du pénis se développent d'abord des

nodules, puis des ulcérations plates, souvent délimités régulièrement. Le prépuce présente également, comme symtôme secondaire, de l'œdème qui peut donner lieu à un phimosis inflammatoire prononcé. Puis le processus ulcéro-induré peut envahir la surface externe du prépuce et son voisinage, de telle sorte qu'il se forme finalement, autour de la partie génitale, une altération qui ressemble d'une manière frappante à celle qui s'observe chez la femelle.

Ajoutons encore que, d'après Kolle, Ruppert et Möbus, ces accidents primaires au pénis et au vagin sont, dans la spirochétose spontanée, moins durs que ceux qu'on observe après l'infection par Spirochaeta pallida. Noguchi signale une différence analogue.

Seitz dit que les accidents primaires sont tout à fait indolores. Cette observation semble confirmée par le fait que les mâles ayant un accident primaire au pénis ne présentent aucune diminution ou restriction de leur faculté de copulation.

IV. — *Indices de la généralisation du virus*

La spirochétose spontanée du lapin est-elle une affection locale, ou une affection généralisée ?

Levaditi la considère comme locale, parce que les recherches histologiques qu'il a faites n'ont révélé aucune altération spécifique des organes internes.

Klarenbeck résume ses recherches à ce sujet en disant : « La trépoménose ou syphilis du lapin est à peu près dans chaque cas une affection localisée. » Adachi exprime la même opinion : « Il n'existe pas de généralisation des spirochètes chez le lapin. »

Warthin et ses collaborateurs sont du même avis, bien qu'ils aient réussi à découvrir des spirochètes, en quelques exemplaires seulement, dans le sang tiré de l'oreille de six lapins, sur les neuf en expérience. Mais Mülzer a montré que l'inoculation du sang ou de bouillie d'organes internes, provenant de lapins dans le sang desquels on a pu constater au microscope quelques exemplaires de Spirochaeta cuniculi, que cette inoculation dans les testicules de lapins sains n'a jamais produit chez eux une affection semblable à celle de la vraie syphilis.

La spirochaetose spontanée du lapin serait une affection généralisée, d'après Arzt et Kerl, qui ont trouvé Spirochaeta cuniculi dans des ganglions lymphatiques tuméfiés, mais sans pouvoir dire si ce processus avait le même facteur étiologique que les ulcérations des parties génitales. D'autres auteurs, Klarembeek, Seitz et Noguchi, n'ont pu observer une participation des ganglions lymphatiques.

Klarembeck a fait des injections intraveineuses de sang provenant de lapins affectés et contenant Spirachaeta cuniculi : « Mais jamais les animaux adultes sur lesquels il a expérimenté n'ont présenté, même

après des mois, des symptômes révélateurs du tréponème. »

Worms affirme que des expériences analogues (faites par lui, mais non encore publiées) montrent qu'une infection généralisée par Spirochaeta cuniculi est parfaitement réalisable par la voie sanguine, et que, par ce mode d'infection, le lieu de prédilection, la région génitale, est affectée en premier lieu et parfois même seule, mais que les animaux ainsi infectés ne présentaient pas de spirochètes dans le sang.

Klarembeek a fait des inoculations à la cornée et a résussi à déterminer une infection générale, avec manifestations multiples, mais sans accident primaire, ni spirochètes ou scrotum ou au pénis.

On peut dire, en résumé, que la spirochaetose spontanée du lapin peut parfois déterminer une généralisation du virus, surtout lorsqu'on injecte au lapin en expérience une grande quantité de virus (Schereschewsky et Worms), mais qu'une affection locale n'entraîne pas toujours une infection générale de l'organisme, comme c'est le cas pour la plupart des souches de syphilis expérimentale.

CHAPITRE IV

LA CUNICULOSE SPONTANEE ET TRANSMISE DANS SES RAPPORTS AVEC LA SYPHILIS EXPERIMENTALE

Un lapin est inoculé par scarification au scrotum avec de la sérosité d'un chancre humain. Après une incubation de dix-huit jours, apparaît, au niveau de l'inoculation, un petit chancre nain, herpétique, riche en tréponèmes. Ce chancre se cicatrise spontanément en deux à trois semaines (Fournier et Schwartz).

Quelques mois après la guérison du chancre, des lésions secondaires se présentent sous forme de nodules dermiques plus ou moins volumineuses, riches en tréponème, et même, ultérieurement de grosses lésions ulcéro-croûteuses, assez pauvres en trépo-

mène pour qu'il soit souvent impossible d'en trouver à l'examen ultramicroscopique.

Les chancres obtenus par passages successifs, en partant soit d'un chancre, soit de nodules secondaires, soit de syphilides ulcéro-croûteuses, donnent toujours de petits chancres érosifs et herpétiformes, parfois extrêmement petits, qui, par leur période d'incubation (deux à trois semaines), leur aspect morphologique, leur durée (une à trois semaines), leur cicatrisation rapide, rappellent les caractères du chancre initial.

Dans un autre cas, supposons qu'on inocule un lapin, toujours par scarification du scrotum, avec la sérosité d'un chancre humain. Après une incubation qui varie de un mois et demi chez un animal jusqu'à trois mois chez un autre, apparaissent, au point d'inoculation, de volumineuses papules œdémateuses, dont la sérosité contient une énorme quantité de térpomènes, et qui deviennent quelques jours plus tard de gros chancres, ulcéreux, à base indurée, envahissant profondément les tissus. Ces chancres durent deux mois, puis guérissent lentement, sans laisser de cicatrice très apparente.

Ces manifestations de la syphilis expérimentale chez le lapin portent à croire qu'il y a deux virus différents de Treponema pallidum.

Levaditi et Marie distinguent deux variétés : le tréponème neurotrope et le tréponème dermotrope.

Ces deux variétés diffèrent, comme nous l'avons vu, par :

a) La durée de l'incubation : plus longue pour le trépoméne neurotrope.

b) La syphilis habituelle donne un chancre induré manifeste ; le germe neurotrope donne des lésions papulo-squameuses.

c) Le virus neurotrope a une affinité épithéliale marquée. Le virus dermotrope provoque des altérations vasculaires et sclérogènes très intenses.

d) Le virus neurotrope provoque des papulo-squames qui ont une évolution lente. Il y a guérison spontanée, mais tardive, avec récidive au bout d'un temps parfois très long.

e) Virulence moindre du tréponème neurotrope à cause de son pouvoir pathogène nul par inoculation cutanée.

Des expériences répétées de M. Levaditi et M. Marie, il résulte que : une première infection par la variété neurotrope, guérie à la suite de traitement médicamenteux, confère l'immunité à l'égard d'une seconde inoculation homologue. Par contre, il n'y a pas d'immunité croisée entre les germes dermotrope et neurotrope ; ainsi la variété neuro-

trope diffère de l'autre par sa virulence et par le fait que la première ne vaccine pas contre la seconde.

Ceci établi, nous chercherons les différences ou les ressemblances qui existent entre les variétés de Treponema pallidum et Spirochaeta cuniculi, tau point de vue de leurs manifestations expérimentales.

Nous remarquerons tout d'abord qu'aucune ressemblance n'existe entre les lésions provoquées chez le lapin par ces deux variétés de spirochète. En effet, le virus dermotrope détermine des syphilômes indurées, ulcérées, à structure histologique particulière, où prédominent les réactions périvasculaires, infiltratives et sclérogènes.

Rien de tout cela chez les animaux infectés de Spirochaeta cuniculi.

Spirochaeta cuniculi offre une affinité épithéliale marquée et provoque des altérations superficielles ayant pour siège les muqueuses congénitales et certaines zones épidermiques. De plus, il n'y a jamais eu de véritable orchite avec Spirochaeta cuniculi, contrairement à ce qui a lieu avec le germe dermotrope, par exemple.

Des expériences sur l'immunité croisée, nous pouvons déduire que :

1° Un lapin normalement réfractaire au virus dermotrope peut contracter l'infection par le cuniculi ;

2° Un lapin guéri de lésions à virus dermotrope se montre réceptif à l'égard de Spirochaeta cuniculi ;

3° Un lapin guéri de lésions à Spirochaeta cuniculi se montre réceptif vis-à-vis de la variété dermotrope (Arzt, Jacobsthal).

Il résulte de l'ensemble de ces constatations que la variété dermotrope et Spirochaeta cuniculi provoquent expérimentalement des lésions différentes, et, quel que soit le point de vue où l'on se place, le virus dermotrope et le cuniculi nous apparaissent comme deux germes profondément dissemblables.

Il n'en est pas de même lorsqu'on examine de prime abord le virus de la spirochaetose spontanée du lapin et la variété neurotrope de Treponema pallida.

Les lésions déterminées chez le cobaye par les deux germes offrent presque les même aspect, et les altérations s'étendant au prépuce et à l'anus sont parfois très rapprochées des érosions de la spirochaetose spontanée. Toutefois, les détails histo-pathologiques laissent voir des différences appréciables, Les manifestations engendrées par Spirochaeta cuniculi, tout en intéressant les couches épidermiques superficielles, envahissent plus profondément le derme que les lésions similairesde la variété neurotrope. Les manifestations périvasculaires et infiltratives sont sensiblement plus marquées. Malgré cela, il a fallu avoir recours à des expériences d'immunité croisée pour établir une différenciation nette et définitive entre les deux germes. On put ainsi établir que :

a) Un lapin guéri de lésions provoquées par le

virus neurotrope n'est pas réfractaire à Spirochaeta cuniculi ;

b) Un lapin guéri de la spirochaetose spontanée n'est pas réfractaire à une seconde inoculation avec du virus neurotrope.

Il n'y a donc pas d'immunité croisée entre le trépomène neurotrope et Spirochaeta cuniculi.

L'immunité croisée n'existant pas, il en résulte que ces deux variétés spirochaetiennes ne sont pas identiques. Des caractères biologiques les séparent l'une de l'autre.

L'écart entre les deux parasites est cependant moins profond qu'entre eux et le germe dermotrope, comme s'ils étaient plus adaptés à l'organisme du lapin que ce dernier.

CHAPITRE V

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

La syphilis expérimentale produisait un chancre induré typique, attaquant profondément les tissus et amenant des altérations profondes. Les lésions de cuniculose au contraire sont tout à fait superficielles; elles intéressent à la fois le revêtement épithélial et le derme.

Les cellules épithéliales de la couche de Malpighi renferment des cellules basophiles ; le protoplasma se vacuolise au voisinage du noyau, lequel est rétracté et entouré d'un espace clair (Levaditi). Au niveau de la couche germinative, on constate de nombreuses caryocinèses ; d'ailleurs, tout le revêtement épithélial, surtout au niveau des narines, est le siège d'une

prolifération intense. Des prolongements épithéliaux, plus ou moins ramifiés, pénètrent au loin dans le derme, et le tout prend l'aspect de végéta tions papillomateuses. De nombreux polynucléaires s'infiltrent entre les cellules épithéliales, leur accumulation dans les espaces intercellulaires donne naissance à de petits abcès miliaires. Des lésions identiques aux précédentes existent au niveau des follicules pileux. Le bulbe pileux est grossi et les cellules germinatives disséquées par des polynucléaires ; ces derniers envahissent la racine du poil et se dirigent vers la surface, entraînant avec eux des débris de cellules épithéliales. Quant aux papilles dermiques, elles sont le siège d'une infiltration intense par des mononucléaires, rares macrophages, nombreux lymphocytes et cellules plasmatiques. Aucune disposition périvalculaire bien marquée. Les vaisseaux ne paraissent pas d'ailleurs altérés.

Ces lésions infiltratives envahissent la couche musculaire.

Le spirochète offre une topographie toute particulière (imprégnation par la méthode Levaditi-Manouélian). On la décèle en plus grand nombre au niveau de la couche germinative de l'épiderme. Ici, toutes les cellules épithéliales sont comme enchassées dans un épais feutrage de spirochètes ; une quantité incalculable de parasites entoure la cellule de tous côtés, et certains germes paraissent envahir le pro-

toplasma cellulaire (Ross). Les spirochètes deviennent d'autant plus rares que l'on se rapproche de la surface. Tout se passe comme si la pullulation interne du microbe au niveau de la couche germinative exerçait sur elle une excitation néo-germinative, aboutissant à la croissance papillomateuse de l'épiderme.

Les spirochètes se multiplient également dans les papilles dermiques ; ils forment un réseau parasitaire dans les mailles duquel sont enclavées les cellules infiltratives : lymphocytes et éléments plasmatiques. Enfin, on les décèle entre les épithéliums des bulbes pileux, et aussi dans l'exsudat leucocytaire qui entoure la racine de certains poils ; ils s'éliminent ainsi au dehors le long de ces poils.

L'examen histologique des organes ne montre que des lésions sans lien étiologique avec la maladie (infiltration péri-portale du foie, dilatation des sinus spléniques, riches en mononucléaires pigmentés). La méthode de l'argent ne révèle pas de spirochète dans ces organes (cerveau, foie, rein, poumon, rate, cœur).

Ces lésions sont à comparer avec les lésions causées par Treponema pallidum. Dans le cas de Treponema pallidum, huit jours après l'inoculation, on voit un chancre induré et proéminent en une masse ovale au milieu du tissu environnant. Histologiquement, il diffère des lésions génitales causées

par le spirochète du lapin. Le chorion est infiltré par des cellules mononucléaires dont quelques-unes ont des noyaux excentriques. Les leucocytes polynucléaires font défaut. Il y a en outre une altération vasculaire marquée.

CHAPITRE VI

SEROLOGIE

Arzt, Kerl et Klarenbeck n'ont pas recherché le Wassermann dans le sérum de lapins affectés de spirochaetose spontanée, parce qu'ils avaient déjà trouvé des sujets sains qui donnaient des réactions positives. Cependant, Frei, Noguchi, Warthin, Manteufel et Beger, Sato, et Adachi, ont entrepris de telles recherches Frei n'a trouvé qu'un seul lapin avec symptômes d'infection généralisée qui, parmi tant d'autres, ait présenté une réaction de Wassermann et de Meinicke (P. M.) positive. Noguchi a recherché le Wassermann dans le sérum de 11 lapins à spirochétose spontanée et de 33 lapins infectés expérimentalement. Il y a employé comme antigène les lipoïdes, insoluble dans l'acétone, du cœur de bovidé ; il y a employé 0,1 et 0,2 cmc. des sérums inactivés à examiner. Au moment de l'examen, 24

animaux présentèrent des symptômes actifs, à spirochète, de la région génitale ; 20 autres avaient été inoculés peu auparavant et d'offraient pas de symptômes.

Tous les 44 animaux ont donné des réactions négatives, par opposition à 4 lapins inoculés avec la souche Nichols et présentant un chancre du scrotum : trois ont donné des réactions fortement positives, 1 une réaction positive faible, et, en outre, par opposition à 12 lapins qui, deux mois auparavant, avaient été inoculées avec succès, avec la souche Nichols, à la vulve et au prépuce, et qui tous ont présenté de fortes réactions positives. Warthin et ses collaborateurs ont trouvé chez 5, sur 6 lapins infectés par le cuniculi, la réaction de Wassermann négative, et, dans un seul cas, douteuse. C'est pourquoi, suivant Manteufel et Beger, la spirochétose du lapin « n'appartient pas aux affections qui comportent avec quelque régularité une réaction de Wassermann positive ».

Même en employant la méthode d'activation (trouble) de Meinicke, on a pu constater qu'alors que 100 % des lapins infectés expérimentalement réagissaient positivement, 17 lapins infectés de spirochaeta cuniculi réagissaient tous négativement. En outre, Adachi a trouvé également, chez ses lapins à spirochétose spontanée, des Wassermann négatifs, contrairement à ce qui s'est produit chez ses lapins infectés expérimentalement.

Matsumoto, Shin-Ichi et Adachi rappellent, en outre, que les sérums de lapins infectés expérimentalement par voie « extra-scrotale » (chancre de la vulve ou du prépuce) ont toujours présenté des Wassermann négatifs. Tout d'abord, ces auteurs ont vu que ce fait dépendait du peu de grandeur du chancre extra-scrotal, mais ils ont également trouvé que les grands chancres vulvaires réagissaient négativement, et ils se sont promis de rechercher si ce ne sont pas les altérations orchitiques qui jouent un rôle important dans la détermination d'un Wassermann positif. — Seitz, en employant l'antigène de Noguchi, n'a obtenu des résultats négatifs, tant chez six lapins à spirochaeta cuniculi que chez six lapins infectés avec Spirochaeta pallida.

CHAPITRE VI

THERAPEUTIQUE

D'après Levaditi et Marie, on obtient des résultats intéressants de l'injection de Bismoxyl dans la syphilis expérimentale du lapin. Presque tous les dérivés protéo-bismuthiques dont il ont essayé l'activité ont été administrés par injection sous-cutanée à des lapins porteurs de lésions syphilitiques du scrotum ou du prépuce, riches en tréponème. Les spirochètes ont disparu quelques jours après l'injection, parfois les lésions se sont améliorées à vue d'œil ; leur cicatrisation, suivie de leur guérison complète, s'est opérée rapidement.

Le Bismoxyl n'a pas été expérimenté sur la cunculose, mais, selon Nichols, l'injection intraveineuse de Salvarsan donna des résultats probants.

Noguchi obtint les résultats suivants avec le Salvarsan :

Effet du Salvarsan

L'injection intraveineuse de Salvarsan, à la dose de 0 gr. 02 par kilogramme de poids animal, a donné des résultats très nets dans la spirochétose spontanée et la syphilis expérimentale du lapin. Dans les deux maladies, le spirochète disparaît dans les vingt-quatre heures qui suivent l'administration du Salvarsan. Les lésions se résorbent au bout de neuf jours. Aucune récidive n'a été notée.

Les deux expériences de Noguchi que nous publions ici sont concluantes :

LAPIN 3.

Août 17-1921. — Lésions sur région vulvaire. Les muqueuses vulvaires et la peau environnante sont envahies. Lésions papulo-œdémateuses partiellement érosives et humides. Le périnée est écailleux et œdématié. Spirochètes en grand nombre.

Août 17. — 4, 4 cmc. d'une solution au dixième de Salvarsan légèrement alcalinisé, en injection intraveineuse (0 gr. 02 par kilog d'animal).

Août 18. — Œdème réduit, irritation disparue, lésion se dessèche. Aucun spirochète.

Août 20. — Lésion encore humide et croûteuse près de la limite des poils sur la vulve. Partie inférieure complètement guérie. Lésion anale persiste. Spirochète absent dans tous les endroits suspects.

Août 26. — Petites écailles à l'endroit des lésions.

Septembre 13. — Très petites écailles à la limite des poils sur la vulve. Pas de spirochète.

LAPIN 27.

Août 17-1925. — Chancres de Trepomena pallidum de 2 cm de diamètre sur chaque scrotum. Induration cartilagineuse avec centre ombliliqué couvert de croûtes noires et sèches. Spirochètes en grand nombre. Injection intraveineuse de 5 cmc. de la même solution.

Août 18. — Lésions plus molles et petites. Spirochètes.

Août 20. — Lésions très ramollies.

Août 23. — Lésions presque disparues.

Septembre 13. — Aucune trace de lésions.

CONCLUSIONS

A côté de Trepomena pallidum inoculable au lapin, on sait actuellement qu'il existe un spirochète qui peut provoquer chez cet animal une maladie spontanée : c'est Spinochaeta cuniculi.

Spinochaeta cuniculi, agent de la spirochétose spontanée du lapin, ressemble morphologiquement à Trepomena pallidum. Les différences de détail, qui, à vrai dire, sont très légères et inconstantes, ne permettent pas de différencier sûrement et simplement les deux espèces.

Les manifestations cliniques des deux tréponèmes sont par contre dissemblables : Triponema pallidum, inoculé, provoque un chancre induré et caractéristique ; Spirochaeta cuniculi ne détermine qu'une lésion bien localisée.

Au point de vue sérologique, la réaction de Wassermann s'est toujours montrée négative en cas de

cuniculose. On sait qu'elle peut être positive dans la syphilis expérimentale.

Les lésions de la spirochétose spontanée se différencient histologiquement : elles sont superficielles, envahissent la couche épithéliale et ne provoquent pas d'infiltration péri-vasculaire et de détermination scléreuse, comme il est fréquent d'en rencontrer dans la syphilis expérimentale.

L'action thérapeutique des différents médicaments a été la même pour les deux affections. Une guérison rapide et définitive se déclare après la première injection.

L'importance de cette notion est capitale. Avant la mise au point de la spirochétose spontanée du lapin, on avait abusé de la syphilis expérimentale. Il est hors de doute maintenant que des faits rapportés à celle-ci sont dûs au cuniculi, vu la ressemblance si trompeuse entre les manifestations des deux infections.

La spirochétose spontanée n'entrave nullement les expériences si édifiantes entreprises sur la syphilis expérimentale.

En ce qui concerne les faits décrits sous le nom de syphilis neurotrope ou dermotrope, Spirochaeta cuniculi se comporte vis-à-vis de ces virus comme un germe biologiquement différent.

La conclusion pratique à tirer de l'existence de cette affection spontanée du lapin est de se méfier d'une inoculation spontanée qui viendrait fausser les résultats espérés.

Vu : *Le Président de Thèse,*

ROGER.

Vu : *Le Doyen,*

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Bertarelli. — Uber die Transmission der Syphilis auf das Kaminchen. — Zentr. f. Bakt, 1906, 41, H. 3, S. 320.

Bertarelli. — Zentr. f. bakt, 1° Abt. Orig., 1907, XLIII, p. 232.

Castellani A. — Journ. Cey, Branch. — Brit. Med. Ass., 1905, II. 54.

Parodi U. — Zentr. Bakt. 1° Abt., Orig., 1907, XIIV, 428.

Growen. — Experimentelles zur Kaminchensyphilis. — Dermat. Zeitsch., 1910, H. 3.

Truffi. — Ueber die Empfanglichbeit gegenüber syphilitischen Reinfektion. — Zentr. f. Bakt., 1° Abt., Orig., 1910, LIV, p. 337.

Levaditi et Manouélian. — Inoculation de la syphilis au prépuce du lapin. — C. R. de la Soc. de Biol., 1908, n° 19.

Tomaczewski. — Uber Kaminchen und Meerschweinchen Syphilis. — Dermat. Zeitschr., 1910, H. 1, p. 52.

Truffi. — Neue Untersuchungen über die Syphilis des Kaminchen.

Mathis et Léger. — Spirochétose du lapin. — Compte rendu Soc. de Biol., 1911, LXX, p. 212.

Blumenthal F. und F. Meyer. — Uber den Aausfall der Wassermanchen Reaction bei Experimentellen Kaninchensyphilis. — Arch. f. Derm. u. Syph., Bd 93, 1912.

Delbanco. — Klinische und anatomische Mitteilunger zur Histologie der Experimentellen Kaninchensyphilis. — 8 L. Vers Deutch. Natinf. in Arzt in München, Ref. Dermat. Zeitschr., 1912, H. 11.

Ross. — An Intracellular Parasite developping into spirochaete. — Brit. Med. Journ., 1912, II, p. 1651.

Bayon. — A new species of Treponema found in the genital sores of Rabbits. — Brit. Med. Journ., 1913, II, p. 1103.

Uhlenhuth et Mulzer. — Beitrage zur experimentelle Pathologie in Therapie der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der Impf. Syphilis der Kaninchen. — Arb. a. d. Kais. Ges-Amt, 1913.

Ross E. H. — The History of the parasite of syphilis. — Brit. Med. J., 1914, I, p. 341.

Ross E. H. — The transfer of the intracellular parasite of Rabbit Syphilis to monkeys. — Brit. Med. J., 1914, 23, p. 1293.

Nichols H. J. — Observations on a strain of spirocaeta pallida isolated from the nervous system. — Journ. of exp. Med., 1914, 19, p. 362.

Arzt. et Kerl. — Weiherer Mitteilungen über spirochaeten befunde bei Kaninchen. — Wien. Klin. Woch., 1914, n° 29.

Reasoner. — J. Am. Med. Associat., 1916, LXVII, p. 1799.

Kolle W. und Ritz H. — Ueber Spontan ueber tragung der Kaninchensyphilis. — Derm. Zeitschri., 1919, 27, p. 319.

Arzt L. — Sirochetenbefunde in Genitalveranderungen ungeineimfer Kaninchen. — Derm. Zeitschr., 1920, 29, p. 65.

Arzt et Kerl. — Zur frager der Kaninchensyphilis. — Dermat. Woch., 1920, 52, p. 1047.

Jacobsthal. — Untersuchungen über eine Syphilis ähnliche spontanesrkrankung der Kaninchens (Paralues cuniculi). — Derm. Woch., 1920, 71, p. 569.

Brown and Pearce. — Experimental Syphilis in the Rabbit. — Journ. of Exp. Med., vol. 31, 1920, n° 4, 6, et vol. 32, 1920, n° 4, 5.

Schereschewsky J. — Demostriert Kaninchen, die an einer Spirochatose leiden, welch an ungeimfer Tieren eutdeckt wurden und durch Koitus übertrag wird. — Derm. Woch., 1920, 70, p. 76.

Schereschewsky J. — Zeigt Kaninchenweibchen, die durch Koitus Syphilitische infiziert worden sind. — Derm. Woch., 1920, 7 O, p. 76.

Schereschewsky J. — Geschlechtich übertragbare originare Kaninchensyphilis und Chinin-Spirochatotropie. — Bul. Klin. Woch., 1920, 48, p. 1142.

Experimentelle untersuchungen mit einer beim Kaninchen spontan werkommenden und dem Treponema pallidum ahnliche spirochaete. — Zbl f. Bakt., Abt., 1, Orig., 1921, 86, p. 472.

Klarenbeck A. — Ueber das Spontane Verkommen der dem Syphilis parasiten ahnlichen spirochaete beim Kaninchen (Trep pall var cuniculi). — Zbl. f. Bakt., Abt., 1, Orig., 1921, 87, p. 203.

Kolle W., Ruppert, E. Mobus Th. — Untersuchungen über das Verhalten von Spirochaeto cunculi und spirochaeta pallida in Kaininchen. — Arch. f. Derm. u. Syphil., 1921, 135, p. 260.

Lersey P. N., Kuczinski, Max H. — Untersuchungen über die Genitalspirochaetose des Kaningen. — Berlin. Klin. Woch., 1921, 25, p. 664.

Lersey P., Dosqet H. u. Kuczinski M. — Ein Beitrage zur Kenutnis der Originaren Kaningensyphilis. — Berlin. Klin. Woch., 1921, 21, p. 546.

Klarenbeck. — Recherches expérimentales avec un spirochète se trouvant spontanément chez le lapin et ressemblant au Treponema pallidum. — Ann. Institut Pasteur, 1921, 35, p. 326.

Levaditi C., Marie A., Isaïen. — Recherches sur la spirochétose spontanée du lapin. — C. R. Soc. de Biol., 1921, 85, p. 51.

Levaditi, Marie et Nicolau S. — Virulence pour l'homme de la spillose spontanée du lapin. — C. R. Soc. de Biol., 1921, de Biol., 1921, 172, p. 1542.

Jahnel F. — Die Lehre von der Luesnervosa. — Arch. f. Derm. u. Syph., 1921, 135, p. 232.

Schereschewshy u. Worms. — Beitrage zur Luesmikrobiologie (Originare Kaninchensyphilis).— Derm. Zeitschr., 1921, 33, p. 108.

Noguchi. — Veneral Spirochetosis in American Rabbits

Kla[illegible]beck. — Die Kaninchentrepomenose (Zbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., 1921, 88, p. 73.

[illegible]elle et Ruppert. — Med. Klinik, 1922, 18, p. 620.

Nichols et Walker. — Experimental observations on the prophylaxis and treatment of Syphilis. — Journ. of Exp. Med., 1923, 37, p. 525.

Fournier et Schwartz. — Pluralité des triponèmes. — Ann. Iistitut Pasteur, 1923, XXXVII, p. 183.

Levaditi et Marie. — Pluralité des virus syphilitiques. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1923, XXXVII, p. 200.

Neumann F. .. Zwei Falle von Spontan ohne austeckung enstanrener, originare Kaninchensyphilis (Genital Sirochaetose). — Zbl. f. Bakt., Abt. 1, Orig., 1923, 90, p. 100.

Adachi Y. — Comparative studies in Experimental syphilis (Spirochaeta pallida) and Pseudosyphilis (Spirochaeta cuniculi) of the Rabbit. — Acta dermatologica, Kyoto, II, 1924, p. 229 et 415.

Klarenbeck A. — Le virus neurotrope et le *Spirochaeta cuniculi.* — Ann. de l'Institut Pasteur, XXXVII, 1923, p. 886.

Worms. — Spirochétose spontanée et syphilis expérimentale chez le lapin. — Zeitschr. f. Klin. Med., 1923, 99, p. 313.

Warthin, Buffington et Wanstrom. — A study of rabbit spirotechosis. — Journ. Infect. Dis., XXXII, 1923, p. 315, 6 pl.).

Hensnikveld D. W. et P. H. Carrol. — Wassermann Test in Rabbit Syphilis. — J. Lab. et Clin. Med., 1924, 9, p. 384.

Wilhelm. — Arch. f. Derm. u. Syph., XLIV, 1925, p. 365.

Bruxelles-Médical. — V° année, 24-25, p. 450.

Worms. — Spirochétose spontanée du lapin. — Zentr. f. Haut. u. Geschlechtskr., 1925, XVII, n°s 15 et 16, p. 822-844.

K. Lautenheimer et J. Hamel. — Sérodiagnostic de la syphilis expérimentale du lapin. — Zeitschr. f. Hygiène u. Infektionskr., 1925, CIV, p. 591.

Danila et Stroe A. — Infection syphilitique accidentelle de l'homme par le virus de passage du lapin. — C. R. Soc. de Biol., LXVII, 1914, p. 167.

Danila et Stroe A. — Sur la spirochétose du lapin. — C.R. Soc. de Biol., LXXXVIII, 1923, p. 892.

Frei. — Zur Pathologie und Therapie der Impfrsyphilis und spontanen Spirochaetose des Kaninchens. — Arch. f. Dermat. et Syphilis, CXLIV, 1923, p. 365.

Frühwald. — Die Uebertragung der (experimenellen ?) Kaninchensyphilis durch den Koitus. — Beitr. z. Pathol. Aanat., LXXI, 1923, p. 627.

Mantenfel P. et Geger H. — Die Serodiagnose dér Kaninchensyphilis. — Deut. Med. Wochenschr., L, 1924, p. 269.

Rüppert. — Ueber Kaninchen-Spirochaetose. — Berlin. Thiérarstl. Wochenschr., XXX, 1921, p. 493.

Seitz A. — Die sogenarmte Kaninchensyhilis. — München Med. Wochenschr., 1924, LXXI, p. 1012.

Zuelzer. — Handbuch des path. Protozen. — Leipzig, 1925, 8°.